



TITLE:

# 分子生物学(VI)(講義ノート)

AUTHOR(S):

福留, 秀雄

---

CITATION:

福留, 秀雄. 分子生物学(VI)(講義ノート). 物性研究 1964, 2(4): 199-217

ISSUE DATE:

1964-07-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/85599>

RIGHT:

## 分子生物学(VI)

福留秀雄(京大基研)

### § 8 RNAの生合成

これまで蛋白合成の話をしてきたが、そこでは蛋白合成に参与するRNAはDNAからつくられると考えてきた。それでは、RNAはDNAによつてどのようにつくられるのであろうか。

RNA合成の場合にも、DNAの増殖の場合と同じように、DNAを primer としてRNAを合成する酵素が大腸菌からとり出された。

これはRNA polymerase (R<sub>p</sub>ase) という酵素であつて、リボース x triphosphate (r<sub>x</sub> Tp) を基質 (Substrate) とし、 $Mn^{++}$  または  $Mg^{++}$  などの2価のイオンの存在下で、DNAを primer として試験管内でRNAを合成する。但し、 $x=A, U, G, C$  の四種が必要である。

この際できてくるRNAはprimer DNAにcomplementaryなものであることがわかつている。この場合 primer DNAはsingle strandであつても、double strandであつてもよい。single strand DNAとしては、 $\phi \times 174$  のDNAか、またはdouble strand DNAを熱処理してsingle strandにしたものを使うことができる。

ところで、この際double strand DNAをprimerとしたときできてくるRNAは、ネガとポジの関係にある二本のDNAの両方の写しをとつてるのであろうか。それとも片方しか読まないのだろうか、という問題が生ずるが、この酵素によつて試験管内でつくられるRNAに関する限り、DNAの両方のstrandの情報を読んでいる。

このことはいろんな事から知ることができる。例えば、できてきたRNAの塩基組成を調べてみると、DNAのA:T:G:Cの比と、できてきたRNAのU:A:C:Gの比とが同じになる。更に、できてきたRNAはDNA-likeなdouble strandをつくる。このことは、互にcomplementaryなRNAができていて、確かにprimer DNAの両方のstrandの

福留秀雄

情報が読まれているということを裏書きしている。

以上は、試験管内でのDNAをprimerとしたRNA合成の話である。このsystemをNierenbergらの蛋白合成系に入れてやり、蛋白合成に必要なm-RNAが試験管内でDNAから直接つくられるようにして、DNA→mRNA→蛋白という風に、試験管内でDNAの情報をもとにして蛋白合成を行わせると、確かに、DNAを加えない場合に比べてアミノ酸のとり込みは増大する。そして、そこにDNaseを入れてDNAをつぶしてやると、アミノ酸のとり込みは止つてしまう。ところでこの際には、RNA合成だけの場合と異なり、primer DNAとしてsingle strand DNAを用いると、アミノ酸のとり込みは、非常に遅く、ほとんど起らない。即ち、double strand DNAのつくつたRNAでないとmessengerとして有効でない。single strand DNAとしては、double strand DNAを熱処理して離したsingle strandを用いても、他のsingle strandを用いても事情は変わらないことから、primer DNAがdouble strandをつくつているということが出来て来るmRNAの機能にとつて本質的であることが推察される。しかし、何故singleだとあまり有効でないのかという理由はよく分つていない。

ところで大腸菌のRNA polymeraseを使つてin vitroにdouble strand DNAからRNAをつくる時には、確かにdouble strandの両方の情報が読まれていた。それでは、生体の中においてもDNAの二つのstrandのcomplementaryな情報が両方とも読み取られ、それに従つて合成されてくる蛋白質もdouble strand DNAの両方のstrandの情報を讀んだある意味で対をなした2種類のものが作られているのであろうか。これに対する答は否定的であるようである。in vitroの実験では、両方のstrandの情報が読まれていないと思われるふしがある。例えばT<sub>2</sub> phageを大腸菌に感染させ、蛋白合成をstopした状態で、T<sub>2</sub>のm-RNA合成が起ると、m-RNAがたまつてくることは前に述べた。そのようにしてたまつてきたRNAを取り出して調べてみると、AとUの塩基組成が大変等しく、20~30%であるけれども、GとCの塩基組成に関しては、両者が等しくなく、Gの組成がCの組成より多い。実際、Gの組成は30~40%であり、Cの組成は23~15%である。このようなことは、両方のdouble strandの情報が読まれている

なら起り得ないことである。更にまた、Benzer の行つた 遺伝学的な実験からも、double strand の両方が読まれていないと思われる証拠が得られている。次に、DNA 分子から RNA 分子がつくられる実際の分子的機構はどのようなものであろうか。この問題については、いろんなモデルが考えられてはいるが、はつきりしたことは分つていない。いずれにしても、RNA polymerase のような酵素が存在することから、このような酵素が生体内においても RNA 合成に関与しているのではないかと推測される。

ところで、生体からとり出された m-RNA は、その生体内の DNA によつてつくられていると考えてきた訳であるが、そのことを示す間接的な証拠として、その m-RNA と DNA とは complex をつくるということがある。このような complex をつくらせるには、DNA を double strand の状態から熱処理をしたりして single strand の状態にほどいておく必要がある。そのようにほどいた状態で、m-RNA をまぜてゆつくり冷やしてやると、DNA と RNA の double helix ができてくる。

実際、トリチウム  $H^3$  で label した  $T_2$  phage の DNA ( $H^3 T_2$  DNA) と、 $p^{32}$  で label した  $T_2$  phage の m-RNA ( $p^{32} T_2$  mRNA) をつかつて、上のような操作をした後、この complex ができたと思われる資料を CsCl (塩化セシウム) の密度勾配の中で遠沈させてやると、 $H^3 T_2$  DNA や  $p^{32} T_2$  RNA だけのバンドの他に、 $H^3 T_2$  DNA より多少密度の大きいところに、DNA と RNA の double helix のものと思われる新しいバンドが現われる。そして、この  $T_2$  phage の m-RNA に対し、 $T_2$  phage 以外の DNA を用いるならば、上のような新しいバンドは現われてこない。このようなことから、 $T_2$  m-RNA は  $T_2$  DNA に complementary な構造をもつていて、その両者が水素結合で結ばれることによつて、complex をつくっているのだと考えることができる。このようにして、m-RNA が DNA によつて合成されているということはほとんど確かであるが、それでは、s-RNA だとかリボソーム RNA (r-RNA) はどのようにして合成されているのであろうか。このことについては現在あまりよく分つていない。しかし、この両者共 DNA によつてその構造が決められているらしいということは、m-RNA について行つたと同じような complex formation の実験から推測することができ

福留秀雄

る。

r-RNAは、沈降定数でいつて、23Sと16Sの種類がある訳であるが、大腸菌から取り出されたr-RNAとDNAについて上のような実験をすると、この両者はやはり complex をつくる。m-RNAの場合には、m-RNAは、DNAのあらゆるところからつくられているので、DNAのほとんどのところへくつついていくのであるが、r-RNAの場合には、DNAの極く限られたところにしかくつつかない。しかも、大きなr-RNA(32S)と、小さなr-RNA(16S)とで、つく位置が違いうらしい。実際、16Sのr-RNAと32Sのr-RNAとを混ぜて、これをDNAとでつくった complex のつくるバンドの density と、16Sまたは32Sの各々がDNAとつくる complex のつくるバンドの density とをそれぞれ比較してやると、12Sのr-RNAと32Sのr-RNAとは、競争する事なしに独立にDNAにつくことが分る。

更に、complex のつくるバンドの density から、1個の $H^3$  DNA 当り何個の  $p^{32}$  r-RNAがつくかを、それぞれ16S及び32S r-RNA について調べてやると、1個のDNAには、これらのr-RNAがくつつくことのできない場所が16S、32Sのそれぞれに対して、1ヶ所づつあるらしい事が分つてきた。同様な実験をすれば、s-RNAもDNAと complex をつくる。

できた complex を分析した結果、1 DNA当り、40個程度のs-RNAのつく場所があるらしいことが分つてきた。このことは、s-RNAが少なくとも20種類はなければならないということや、現在のところアミノ酸とり込みの実験から考えられている、1つのアミノ酸当りの code の縮退が平均2くらいだということと全くうまく符合している。即ち、1つの code には、1個のs-RNAが対応していて、s-RNAの種類の数(40)は code としては大巾に縮退していることになり、その40個程度のs-RNAがそれぞれDNAのある特定の場所で作られると考えれば、1 DNA当りにつくことのできるs-RNAが40個程度だということと今までに知られている事実とは全くつじつまが合っている。このようなRNAの生合成の場合についても、DNAの情報の読み取りがどこから始まってどこで終るかといった問題がある。この問題は、遺伝子の境目や cistron の境目は一体どのようなようになっているのかという問題と無関係ではない。このような問題は非常に重要であるが、今のと

ころ手がかりのない状態である。

とにかく、RNAの生合成の話はこの位にして、次にm-RNAや酵素の合成の制御がどのようにして行なわれているかについて述べることにする。

## IX 細胞の制御機構

### § 1 酵素合成の誘導と抑制

バクテリアをファージに感染させると、バクテリアの体内に侵入したファージDNAはm-RNAの合成を始め、できたm-RNAは蛋白合成を始めるが、このとき先ずつくられるのはファージのcoat蛋白ではなくして、ファージのDNAの自己増殖に必要な酵素蛋白である。この感染初期に現われる酵素蛋白のことをearly enzymeと呼んでいる。

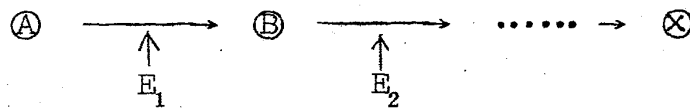
実際、Teven ファージのDNAは正常のシトシン(c)の代りにハイドロキシメテル シトシンという異常なシトシン(c')をもっているが、勿論、バクテリアはそのような異常なシトシンを合成する酵素はない。感染初期に現われるファージ蛋白のなかには、この異常なシトシンを合成する酵素が含まれており。又E coli のとはことなつたファージ独自のDNA polymeraseも作られることがわかつている。このようにして、ファージのDNAの自己増殖に必要な酵素がつくられると、ファージのDNAはどんどん増殖をはじめる。この際early enzyme のできごとく初期に蛋白合成を止めてやると、DNA増殖は起らないが、一旦early enzyme が合成されてしまうと、その酵素合成を止める薬剤を入れてやつても、ファージのDNAはどんどん増殖を続ける。

さて、このようにしてファージのDNAがかなりたまつてくると、はじめてこのDNAはcoat蛋白の合成を始める。そしてcoat蛋白がつくられて、十分のファージ粒子ができると最後にhostの細溶壁を溶かすライソザイムという酵素の合成が行われて、その結果、子供のファージがhostの細溶壁を破つてでてくる。このように、ファージのような簡単な生物が(バクテリアに侵入して)増殖をする際にも、その種々の蛋白の合成は、無秩序に行われているのではなく、一定の制御されたstepをふんで、秩序正しく行われているのである。ウイルスは上に述べたような制御機構をもっているし、細溶はさらに複雑な制御機構を備えている。この制御の問題は非常に大きな問題であるが、そ

福留秀雄

の蛋白合成に関する制御の機構というのは一体どのようなになっているのだろうか。

ある条件の下で、その生物がある特定の蛋白をつくるかつくらないかということは、その遺伝子が関与する問題であるが、そのDNA中に含まれている蛋白合成に関する情報を読み出すか、読み出さないかということを決める細胞内制御の機構が明かにされる契機となつた現象として、enzyme induction (酵素合成誘導) あるいは enzyme repression (酵素合成抑制) という現象がある。



第 9 5 図

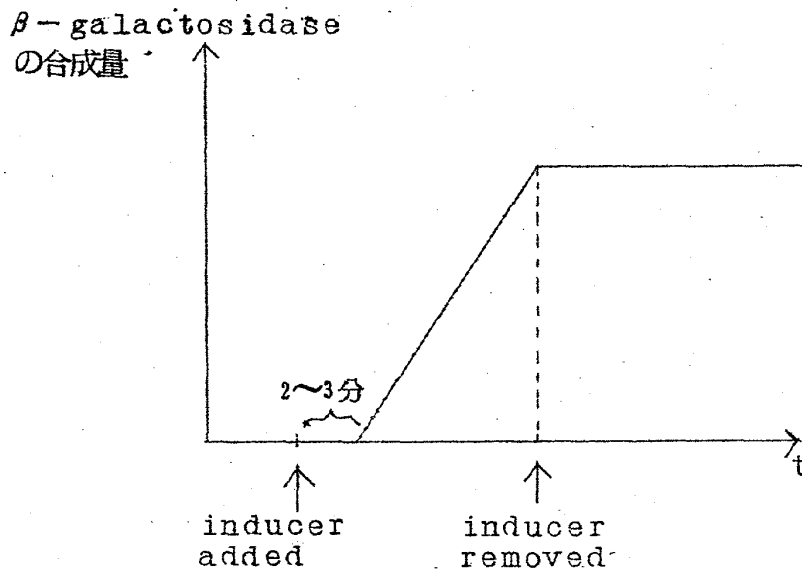
第 9 5 図に示したように、ある A という物質がいくつかの steps を通つて、最終生成物 X になる生合成過程があるときに、その各段階の反応が起つているときには、それを触媒する酵素、例えば、A から B をつくる酵素 E<sub>1</sub> ……等が存在している。ところが、酵素蛋白 (例えば E<sub>1</sub>) の合成は、その酵素 (E<sub>1</sub>) に対する基質 (A) が存在しているときにのみ行われ、その酵素の作用すべき対象 (A) が存在しないときには、その酵素 (E<sub>1</sub>) の合成は行われぬという現象がある。これが enzyme induction と呼ばれる現象である。

バクテリア培地の中に、基質 A が存在していないと、酵素 E<sub>1</sub> はできてこないが、その中に A を加えてやるとはじめて E<sub>1</sub> ができてくる。一方 enzyme repression というのは、その裏がえしの現象である。例えば第 9 5 図に示された生合成過程において、最終生成物 X が沢山できてくると、酵素 E<sub>1</sub> の合成が stop する。こういう現象を enzyme repression とよんでいるのである。

## § 2 制御機構の詳細 (E. coli Lactose system の場合)

このような合目的な現象がどのようにして行われているかを明らかにする為の解析を、Jacob と Monod は E. coli のラクトースシステムに対して行つた。このラクトースシステムは、 $\beta$ -galactosidase 及び galactoside permease なる酵素の合成に関係したシステムである。ここで、

$\beta$ -galactosidase というのは、糖 (sugar) の  $\beta$ -galactoside を加水分解する酵素であり、galactoside permease は  $\beta$ -galactosidase の基質である galactoside を細胞壁の中に active に transport する (とり込んでいく) 酵素である。この Lactose system は enzyme induction を示す system であつて、第 95 図の inducer ④に相当するものが galactoside である。この galactoside がないときには、 $\beta$ -galactosidase も galactoside permease もほとんど合成されないが、ある時刻に inducer である galactoside を入れてやると、少しの time lag (2~3分) の後、急激に、これらの酵素合成が始まる。その合成 rate は galactoside が培地に存在していないときの rate に比べて 2000 倍程度の大きさをもつ。即ち galactoside のないときはせいぜい  $1 \sim 10 \text{ unit/mg dryweight}$  であるのが、galactoside があるときには、 $10^4 \text{ unit/mg dryweight}$  にまでのぼる。その様子を示すと第 96 図のようになる。



第 96 図

inducer の添加によつて急激に始まるこの酵素合成は activation の現象ではない。(activation というのは、始めから、酵素の全体が存在していて、そこに低分子の inducer を入れてやることによつて、酵素が触媒機能をもつようになる現象である) activation ではなくて酵素が de novo (新に) に合成されるのだということは、新たに合成されてきた  $\beta$ -galactosidase の免疫学的な性質が、inducer を添加する前に細胞内に存在しよどのような物質の免疫学的な性質とも違うことから分つている。また inducer を添加する前に、細



福留秀雄

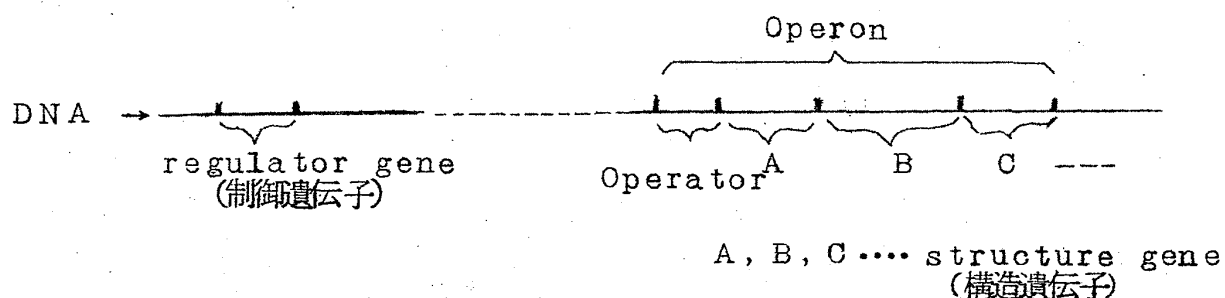
胞を  $S^{35}$  または  $C^{14}$  で label しておいて、inducer を加える際には細胞を放射能の無い培地に移しかえてやると、できてくる  $\beta$ -galactosidase は放射能を持っていない。もし activation の現象であつて、酵素の母体は inducer を加える前からつくられていたのだとすると、できてくる  $\beta$ -gal は放射能をもつはずである。従つて、ここに出来た  $\beta$ -gal は inducer が添加されてから、新たに (de novo に) 合成されてきたものである。

このような低分子物質によつて行われる enzyme induction や enzyme repression の機構は、一体どのようなになっているのか。結論から先に述べることにする。

DNA には、蛋白質の構造を決定する情報をもつた構造遺伝子と呼ばれる部分のほかに、蛋白合成の制御に関する情報をもつた制御遺伝子と呼ばれる部分がある。構造遺伝子 (structural gene) は、その一つが一つの制御遺伝子 (regulator gene) の影響を受けるのではなくて、構造遺伝子のある集団が全体として、一つの制御遺伝子の制御を受ける。それで、一つの制御遺伝子の制御を受ける構造遺伝子の集団のことを Operon という。

今、問題にしている Lactose System には、 $\beta$ -galactosidase と galactoside permease という二つの酵素が関与しているが、この二つの酵素は一つの Operon に属する二つの構造遺伝子に対応していて、この二つの酵素合成は、ともに一つの制御遺伝子の影響を受けている。制御遺伝子は Operon を制御する際、直接作用を及ぼすのではなくて、抑制物質 (Repressor 記号で  $\lambda$  とかく) をつくつて Operon に作用するのである。Operon の端には第 97 図に示すように、この Repressor  $\lambda$  の作用を受けるべき Operator と呼ばれる部分があり、この部分に抑制物質  $\lambda$  がついているとき

第 97 図

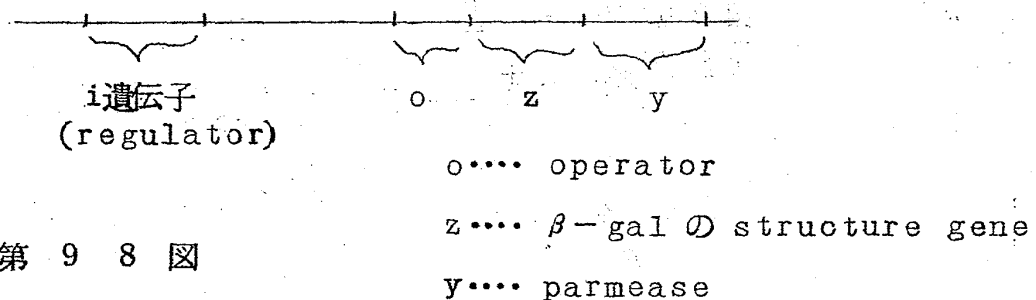


には、この Operon の情報は読み出せないようになっている。

このように抑制されている DNA の系に、Lactose System における galactoside のような低分子物質（このような物質を一般に effector と呼び記号で  $\square$  とかく）を加えてやると、この effector  $\square$  は operator についていた抑制物質  $\bigcirc$  に作用して complex  $\bigcirc\square$  をつくり、DNA から離れる。このようにして抑制物質  $\bigcirc$  のとれた Operon からは情報の読みとりが可能となり、メッセンジャー RNA が合成されてくる。そして、一つの Operon の中にあるすべての構造遺伝子の暗号がその際、同時に読み出されるのである。

これが inducible な system の場合、即ち、基質が酵素合成を誘導する場合の制御機構である。

次に、このような事を結論づけた実験の簡単な説明を、その解析に使われた lactose system について行なうことにする。



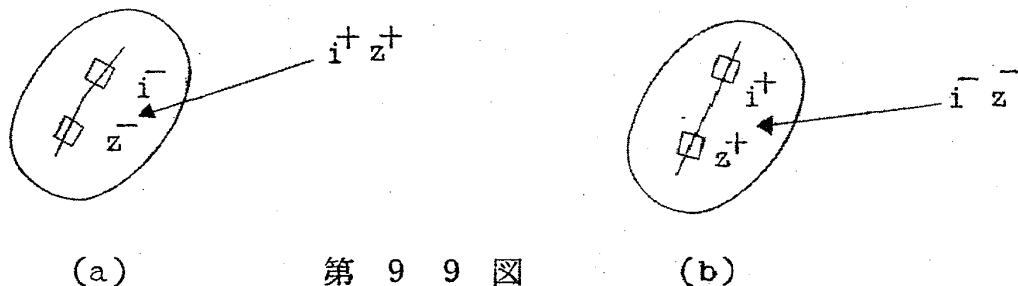
第 9 8 図

E. Coli の DNA の構造は lactose system の場合、第 9 8 図に示すように制御遺伝子に相当する i 遺伝子があつて、そのごく近くに operon があり、それに  $\beta$ -gal と permease の各構造遺伝子が続いている。このような遺伝子地図は  $\beta$ -gal 生産に関する変異株を研究することによつて明らかにされた E. Coli の変異株には、それが合成する蛋白の構造に異常があるものの他に、蛋白合成の過程に異常のあるものが見つかつている。E. Coli の i-mutant と呼ばれているものは、その一つであつて、野性型のものでは、inducer が無いときには、酵素合成が stop しているのに i-mutant では inducer を入れてやらなくても酵素合成が行われる。しかも、このような突然変異が起つたときには、常に  $\beta$ -gal と permease が同時に作用を受けて、両者が別々に作用を受けることはない。即ちこの i-mutation の特徴は蛋白

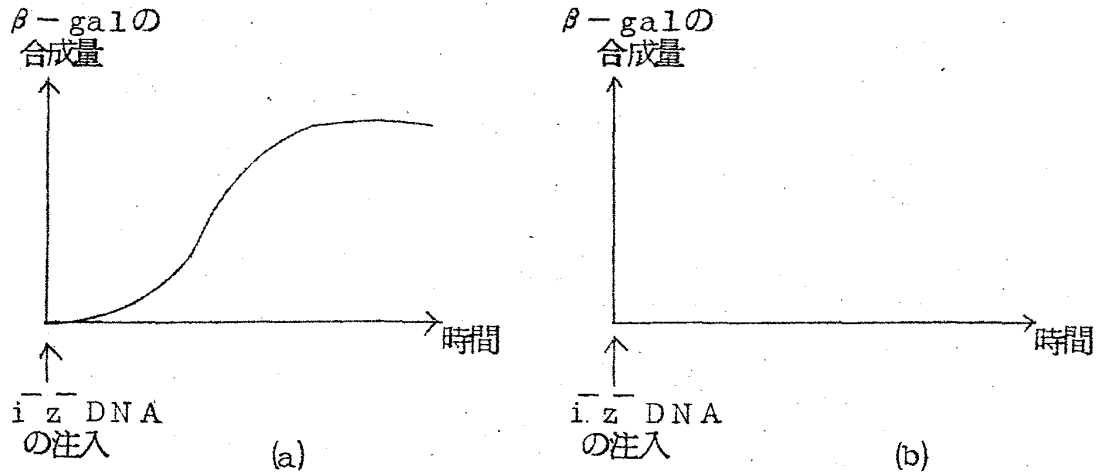
の出来方に関する変異であり、かつ、その影響は二つの蛋白の合成過程を同時に支配している。更に、 $i^-$  mutation は  $\beta$ -gal や permease の構造に変化を与える変異とは独立であり、従つて構造遺伝子とは独立な遺伝子として  $i$  遺伝子が存在していることもわかつている。この  $i$  遺伝子はどの様にして  $\beta$ -gal 及び permease の genes に作用しているのであろうか。これについて、二とおりの考え方ができる。

その一つは、①  $i$  遺伝子は repressor の合成に関与するという考え方である。野性株  $i^+$  は repressor をつくるが、変異株  $i^-$  はつくらないと考える。②他の一つは、 $i$  遺伝子が inducer の生産に関係していて、野性株においては inducer をつくらないが、それが突然変異を起して  $i^-$  になると inducer をつくるようになるという考え方である。

そこで、inducer (基質) のない培地で、(i)  $i^+ z^+$  という DNA を  $i^- z^-$  というバクテリアにもちこんで  $f i^+ z^+ / i^- z^-$  なる二量体をつくつてやる実験第 99 図(a)と (ii)  $i^- z^-$  の DNA を  $i^+ z^+$  のバクテリアの中に入れてやつて  $f i^- z^- / i^+ z^+$  なる二量体をつくる実験第 99 図 (b) とを行なつてやる。



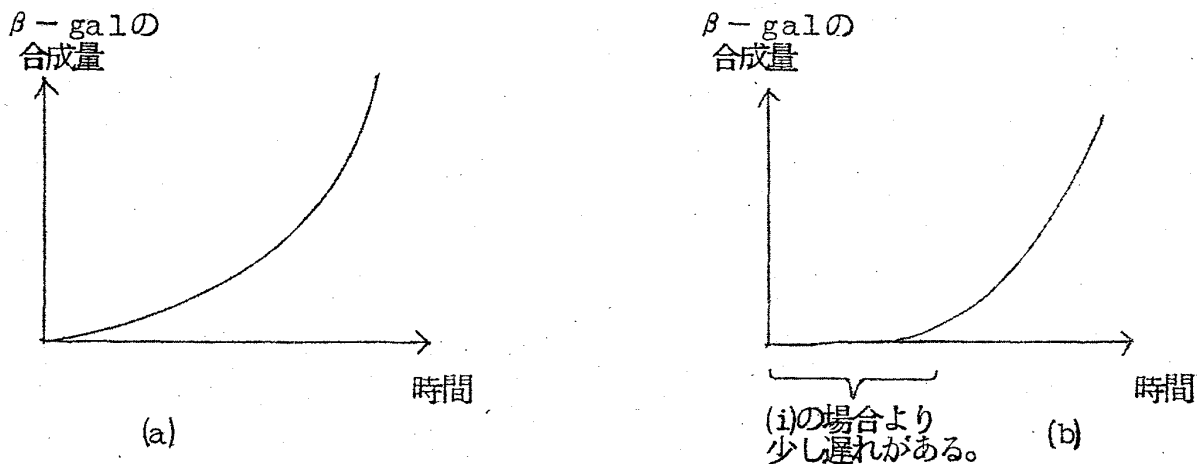
①の考え方に立てば、(i)の実験では、repressor はないけれども、構造遺伝子もだめになつてゐる。E. Coli  $i^- z^-$  は最初、酵素合成はしないが、 $i$  遺伝子も構造遺伝子も共に健全な  $i^+ z^+$  なる DNA を入れてやることによつて、repressor も酵素も同時に合成され始める。repressor がふえるに従つて、酵素合成は抑制されて、しまいには、酵素合成が止つて、第 100 図(a)のような結果が得られるはずである。まだ (ii)の実験では、 $i$  遺伝子も構造遺伝子も共に健全で  $i$  遺伝子によつて合成された repressor は酵素合成を完全に止めている。そこへ  $i^- z^-$  の DNA を入れてやつても、酵素合成は起り得ないから、第 100 図(b)の様に終始合成は起らないことが期待される。



第 1 0 0 図

一方、②の考え方に従えば、

(i)の実験では、自分で inducer をどんどんつくっているが、構造遺伝子がだめになっている  $i^- z^-$  なる E. Coli は最初、酵素合成は行なえない。しかし inducer はつくらないが、構造遺伝子は健全な  $i^+ z^+$  なる DNA をいつたん入れてやると、この  $z^+$  を使つてどんどん、酵素の合成を始めるようになり、いつまでたつても合成をつづける。その様子をかけば、第 1 0 1 図(a)のようになる。また(ii)の実験では、構造遺伝子は健全であるが自分では inducer をつくらない。E. Coli は最初、酵素合成を行なわない。しかし inducer をつくることができる  $i^- z^-$  なる DNA をこれに入れてやると、先ず inducer が合成されその後、酵素合成が始まつて、いつまでも続く、従つて、この考え方に従えば、第 1 0 1 図(b)のように(i)の実験に比べて曲線の立上りが少し遅れはするが、よく似た曲線が期待される。



## 福留秀雄

以上の予言と、実験とを比較した結果、induced system における制御機構は  $i$  遺伝子が repressor をつくりこれが構造遺伝子の読み取りを抑制することによつて行われているというモデルが正しいことが分つた。

### § 3 前節の続き (とくに制御作用に関連した突然変異の話)

#### (イ) 突然変異

repressor が effector (今の場合 galactose) と作用すれば、repressor は情報読出しの抑制をしなくなるが、repressor と effector の相互作用に関係した E. Coli の突然変異に  $i^s$  突然変異というのがある。

$i^s$  変異株は、 $\beta$ -gal も permease もつくらない。この  $i^s$  突然変異が構造遺伝子に起つたものではなく、 $i$  遺伝子に起つたものであることは  $i^s$  mutant と、構造遺伝子の両方共が ( $z$  も  $y$  も) 機能を失つた  $z^- y^-$  株との掛け合せの結果、構造遺伝子が共に活性な  $z^+ y^+$  株がどてくることから分る。しかも遺伝子地図をつくつてやると、確かに  $i^s$  突然変異は  $i$  遺伝子の中に起つた突然変異であることが分る。また  $i^s$  変異株と野性型の  $i^+$  株とを掛け合せて、1つの細胞内に、 $i^s$  と  $i^+$  の両方の DNA をもつた hetero な diploid をつくつてやると、 $i^s$  株は  $i^+$  に比べて優性であつてその hetero な株は  $\beta$ -gal も permease も全然つくらない。

これらの事実から、この  $i^s$  突然変異は super repressor ので ける突然変異であると解釈される。即ち、今、考えているのは、inducible system であるから、 $i$  遺伝子のつくる repressor は effector と相互作用をする部分をもっているが、 $i^s$  突然変異はその部分を決める  $i$  遺伝子の部位に起つた突然変異であると解釈される。このような repressor は構造遺伝子の読出しを抑制するのに役立ちしかも、effector とは相互作用をしないのでその抑制は永久的である。

#### (ロ) $i^r$ 突然変異

$i^r$  突然変異というのはやはり遺伝子に関する突然変異であつて、これは inducible な性質が repressible な性質に変わる突然変異である。即ち inducible とか repressible とかいう性質は、突然変異によつて変わりうるのである。

(A)  $i^t$  突然変異

$i^t$  変異株は、温度が高いときには、inducer の作用なしで  $\beta$ -gal や permease をどんどんつくって、温度が低くなると inducer の作用を受けるようになる。この場合も repressor の構造に何らかの変化が起つていると考えられる。

以上は、制御遺伝子に関係した突然変異であるが、制御遺伝子が制御物質をつくるならば、構造遺伝子の側には、その作用を受けるべき部位がなければならない。それがどういうものであるかを明らかにする際、役立つのが、 $o$  突然変異である。

(B)  $o^c$  突然変異

これは  $o$  型突然変異の中の一つであるが、 $i^-$  突然変異と似ていて、constitutive である。つまり inducer なしでも、 $\beta$ -gal . permease の両方をつくる。しかし、 $i^-$  突然変異とことなつて、この  $o^c$  変異株と野性型  $o^+$  の hetero な diploid をつくつてやると、これは constitutive であつて相変らず、 $\beta$ -gal と permease をつくる。つまり、 $o^c$  は  $o^+$  より優性である。ところが  $i^-$  変異株と野性型  $i^+$  の diploid をつくつてやつたときには、inducible であつて、 $i^-$  変異株は野性型に比べて劣性であつた。

この  $o^c$  突然変異は repressor の作用を受けるべき構造遺伝子のどこかの部位に起つた突然変異だと考えると、以上のことは、容易に説明することができる。

即ち、repressor の作用を受けるべき構造遺伝子の部位が役に立たなくなつて repressor は構造遺伝子の読み出しを抑制できないのであるから、これは必然的に constitutive であつて、 $\beta$ -gal と permease をつくり続ける。そして、これと野性型とを掛け合せても、できてくる repressor は同じで、この repressor はその作用すべき部位のこわれている遺伝子に対しては何の役にも立たない。従つて  $o^c$  は  $o^+$  に対して優性である。また例え super repressor をつくる  $i^s$  変異株と  $o^c$  との掛け合せを行なつて hetero な diploid  $i^+ o^c / i^s o^+$  をつくつてやつても、effector と repressor も相互作用せず、repressor と構造遺伝子も相互作用しないので、結局、その diploid は constitutive であり、 $i^+ o^c$  は  $i^s o^+$  に対して優性である。

## 福留秀雄

以上のようにして、構造遺伝子のどこかの部位には、repressor が作用する site (operator) があることが分つたが、この operator の構造遺伝子の情報読み取りに対する作用は  $i$  gene が細胞質を介して構造 gene に作用するのに対し直接的であることが分つている。

### (オ) $o^0$ 突然変異

これもやはり、operator に起つた突然変異である。これは  $i^s$  突然変異と少し似ていて、 $\beta$ -gal も permease もどちらもつくらない。

$i^s$  の場合と同様に、 $\beta$ -gal や permease の構造遺伝子がだめになつていないという証拠に、この  $o^0$  突然変異株と、構造遺伝子のだめになつていない  $z^- y^-$  変異株とを掛け合せてやると、 $z^+ y^+$  の活性な構造遺伝子をもっているものが現われる。

しかし、 $o^0$  変異株と野性型  $o^+$  株とを掛け合せて diploid をつくつてやると野性型に対して  $o^0$  変異株は劣性である。一方  $i^s$  変異株は野性型に対して優性であつた。

この  $o^0$  突然変異の解釈は次のようなものである。つまり、operator は二つの部分からなつていて、その一つは、 $o^0$  突然変異に関与する repressor と相互作用をする部位であり、他の一つは、この  $o^0$  突然変異に関与する部位である。この  $o^0$  の関与する部位はメッセンジャー RNA が読み取りを始める起点となる部位であつて、repressor はこの部位からの mRNA の読み出しを失活させる働きをもっている。そして、この部位の活性が遺伝的に失われたものが  $o^0$  突然変異である。従つて  $o^0$  突然変異をもつ DNA の構造遺伝子は決して読み出されることがなく、野性型とでつくつた diploid では、野性型の DNA の情報だけが使われる。

## § 4 制御に関係した興味ある問題

以上、述べてきたことを要約すれば、先ず蛋白合成の制御に関係した突然変異が発見され、そのような突然変異には、 $i$ ,  $i^s$ ,  $i^r$ ,  $i^t$ ,  $o^c$ ,  $o^0$  のような種々のものがあることが分つてきた。そして、それらの性質を利用して、解析した結果、最初に述べたような蛋白合成の制御に関するモデルを考えれば、これら種々の突然変異株の示す様々な性質が矛盾なく説明されることが分つた。

上に述べたような制御のモデルは、簡単ではあるが、非常に基本的に重要であつて、このような制御単位をいろんなふうに組合わせることによつて、より複雑な制御機構、制御回路が構成される訳である。

ところで、面白いことには、lactose system では、 $\beta$ -galactosidase という酵素と、その酵素の基質を細胞壁内にactiveにとり込んでいく galactoside permease という酵素とは一つの Operon に属し、この二つの酵素は一組になつて制御を受けていた。これは、まことに都合がよい。

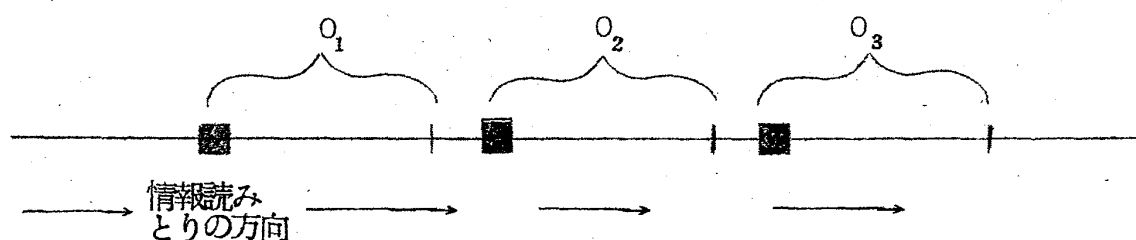
その他に面白いことには、histidine 合成過程は7段階からなり、その反応の各段階にはそれぞれ一つの酵素が関係している訳であるが、この histidine 合成に関係する7つの酵素を決定する七つの構造遺伝子は、その合成過程の順にDNAの上に並んでいて、かつ一つの Operon に属している。つまり histidine 合成に必要な七つの酵素の合成は一まとめにして制御を受けている。

ところでこの repressor の実体は現在では制御遺伝子のつくるタンパクがRNAかであろうと考えられてはいるが、これは極く少量で非常に有効に働いて、これを直接とり出すことは非常に難かしいので、直接の証明は未だ何もない。

また、repressor が operator と作用すると何故その Operon での m-RNA の合成が止まるかということも分つていない。その機構は operator の分子的構造や m-RNA 合成に関与する酵素と関連しているわけであるが、それについてはまだ何も分つていない。

Operon という考え方からすれば、m-RNA の合成は Operon 単位で行なわれるのではないかと考えられる。実際、E. Coli の重要な代謝過程の大部分、例えば、アミノ酸とか核酸の成分の合成に関係した過程は必ず上のような制御を受ける。そしてE. Coli で今まで調べられた範囲では、各 Operon 中の Operator の位置は第102図に示すように、一つのDNA上では、皆同じ側の端にあつてm-RNAの合成はすべて一つの operon 上で一方の端から他の端の方向に向つておこなわれると考えられる。





第 1 0 2 図

それから、Operon の区切りが無くなるような突然変異がある。例えば histidine 合成に関する Operon の Operator の部分がなくなる突然変異では、histidine の Operon は effector の作用を受けずにどんどん histidine 合成酵素をつくり続ける訳であるが、そのような突然変異の中には、その合成 rate が培養条件などの外的条件によつて、左右されるものが存在する。それは、この histidine 合成酵素を決定する Operon が、その operator の部分がなくなつたために、その前の Operon に属する Operator の影響下におかれるようになった突然変異であると解釈される

以上は、m-RNA のつくり方に関する制御であるが、実は、リボソームの RNA についても、似たような制御があるらしいということが分つてきた。上に述べた制御は、合成すべき蛋白の種類を選択する様に働く制御機構であるが、全蛋白質の合成量に関しても制御が行なわれていることが分つてきた。即ち、リボソームは蛋白合成の工場であるが、このリボソーム量の制御が実際に行われているという証拠ができてきた。

普通、リボソーム合成は存在するアミノ酸の量によつて制御を受けるが、アミノ酸量によつて制御を受けずどんどんリボソームをつくり続ける変異株が見つかった。その系に関しては、目下、以上の様な種類の解析が行なわれつつある。

## X 結 語

これまで、分子遺伝学に関係した問題について、ざつと説明してきたのであるが、いろんな問題は分つたとはいつても、まだまだ分つていないことの方が多いのであつて、例えば蛋白合成系の問題でも、RNA の作用の分子的機構には分つていないことが多くある。実際、s-RNA については、構造について

も機能についても割合分っているが、リボソームにあるRNAは一体何の役に  
 にたっているのかという問題になると、何も分っていない。何かs-RNAと  
 相互作用するのに、役立っているのだろうとはいつてみても、何のために、リ  
 ボソームにRNAが必要であつて、またリボソームの蛋白が何をしているのか  
 は分っていない。リボソームは、m-RNAさえかえれば、universalな蛋  
 白合成工場だといわれているが、どうしてuniversalな蛋白合成工場になり  
 うのかといった問題についても、何も分っていない。また先程のべたOperon  
 の間の切れ目の問題、つまりm-RNA合成の分子的機構についても、確実な  
 ことは分っていない。

更に、制御機構の高次のprocessの問題としては、例えばバクテリオ・フ  
 アージの増殖の際の時間順序に定められた制御の過程が、遺伝的情報によつて、  
 どのように決定されているかといった問題だとか、細胞の増殖の際の同様な問  
 題、更には自分に内蔵したprincipleに従つて、外的条件の変化によつて、  
 いろんなもののつくり方を変えてゆくといった摂動に対する応答としての分子  
 子過程の問題、それが更に、多細胞生物になると、発生段階において、増殖  
 する細胞は組織化を受けながら、増殖を続けるわけであるが、その組織化を行  
 なう情報がどのような、分子的過程や組織化の段階を経て、その組織化を行な  
 っていくのかといった問題になると、いずれも今後の研究に待たねばならない。

いずれにせよ、生物の問題というものは、非常に複雑なsystemを対象とす  
 る問題であるが、その生物は非常に大きな高分子から成つていて、その高分子  
 つまり核酸や蛋白は、共に未来の反応に対して高次の、あるいは、低次の情報  
 を貯えている。そして、それらの高分子は、生体内で行なわれるいろいろな生  
 化学的な反応の過程を制御する能力をもっている。しかも、その機能は、塩基  
 の並び方だとか、アミノ酸の並び方に由来する。従つて、生物の特徴を決定的  
 に特徴づけるその様な高分子物質の性質を調べる際に、物理的な側面からの研  
 究も、非常に重要になつてくるのではないかと思われる。

そのような理由で、そのような方面に、物理学出身者がのり出していくとい  
 うことは、非常に大切な事ではないかと思う。

ノート作製

(谷川義昭・中野藤生)

福留秀雄

6回にわたって連載された講義ノートは、これで終わりましたが、途中章や節の番号にやや混乱があつたりしますので、全体をとおして章と節との通し番号を示しておくことにします。本文では、題をつけなかつた節にも、題をつけておきました。

### 分子生物学(I) 1巻4号

#### I. 分子生物学の目ざすもの

§ 1 解析的生物学の historical approach.

#### II. 予備知識

§ 1 細胞の形態

§ 2 細胞の構成物質

#### III. 遺伝の決定者としての遺伝子

§ 1 Mendel の法則

§ 2 遺伝子としての染色体

§ 3 遺伝生化学

### 分子生物学(II) 1巻5号

#### IV. 蛋白質の構造と機能

§ 1 生物の特異性を決定する酵素

§ 2 蛋白質の分子構造

§ 3 蛋白質の構造と酵素活性

§ 4 蛋白質の一次構造の遺伝による決定

#### V. 遺伝決定物質としての核酸

§ 1 核酸が遺伝決定物質であることの証拠

§ 2 核酸の化学構造

§ 3 DNAの立体構造

§ 4 DNAの自己複製

### 分子生物学(III) 2巻1号

#### VI. 遺伝子の微細構造解析

§ 1 微細構造とその解析法 (Cis-trans test)

§ 2 Benzer の実験

§ 3 Cistron, recon, muton の大きさ

§ 4 突然変異の分子的機構

VII. 核酸の物理化学

§ 1 DNA の性質

§ 2 合成核酸の性質

分子生物学(IV) 2 巻 2 号

VIII. 形質発現の機構 (蛋白質の生合成)

§ 1 蛋白質合成の基本的諸問題

§ 2 Historical survey

§ 3 Ribosome

§ 4 s - RNA

§ 5 m - RNA

分子生物学(V) 2 巻 3 号

§ 6 蛋白合成系の諸問題 I Kinetics

§ 7 蛋白合成系の諸問題 II Coding

分子生物学(VI) 2 巻 4 号

§ 8 RNA の生合成

IX. 細胞の制御機構

§ 1 核酸合成の誘導と抑制

§ 2 制御機構の詳細 (Lactose System の場合)

§ 3 前節の続き (とくに制御作用に関連した突然変異の話)

§ 4 制御に関係する興味ある問題

X. 決 語